

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
13 juin 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/46165 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 231/38, A61K 7/13, C07D 403/06, 405/06

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03778

(22) Date de dépôt international :  
29 novembre 2001 (29.11.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0015837 6 décembre 2000 (06.12.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FESS-  
MANN, Thilo [DE/FR]; 24, rue Emile Volpati, F-93600  
Aulnay Sous Bois (FR). TERRANOVA, Eric [FR/FR];  
102, avenue de la Bastide, F-06520 Magagnosc (FR).

(74) Mandataire : BUREAU D.A. CASALONGA-JOSSE; 8,  
avenue Percier, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: DIAMINOPYRAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR OXIDATION DYEING OF KERATINOUS FIBRES

(54) Titre : DERIVES DE DIAMINOPYRAZOLE ET LEUR UTILISATION EN TEINTURE D'OXYDATION DES FIBRES  
KERATINIQUES

(57) Abstract: The invention concerns novel diaminopyrazole derivatives of formula (I), wherein: R<sub>1</sub> represents C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferably up to C<sub>4</sub>, alkenyl, linear or branched, bearing at least a substituent selected among OR, NHR, NRR', SR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, a non-cationic heterocycle, Cl, Br or I; X represents H, Na, K or NH<sub>4</sub>; R and R', identical or different, represent C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferably up to C<sub>4</sub>, alkenyl, linear or branched, unsubstituted or substituted by one or several functional groups selected among OH, NH<sub>2</sub>, OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, a non-cationic heterocycle, Cl, Br or I, X, R and R' having the definitions mentioned above; R<sub>2</sub> represents H, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferably up to C<sub>4</sub>, alkenyl, linear or branched, unsubstituted or substituted by one or several functional groups selected among OH, NH<sub>2</sub>, OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, a non-cationic heterocycle, Cl, Br or I, X, R and R' having the definitions mentioned above; and their physiologically acceptable salts, and their use for oxidation dyeing of keratinous fibres, in particular human hair.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de diaminopyrazole de formule: (I) où R<sub>1</sub> désigne alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence jusqu'à C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, portant au moins un substituant choisi parmi OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X désigne H, Na, K ou NH<sub>4</sub>, R et R', identiques ou différents, désignent alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence jusqu'à C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH, NH<sub>2</sub>, OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus, R<sub>2</sub> désigne H, ou alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence jusqu'à C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH, NH<sub>2</sub>, OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus, et leurs sels physiologiquement acceptables, et leur utilisation en teinture d'oxydation des fibres kératiniques, en particulier des cheveux humains.

WO 02/46165 A1

## DERIVES DE DIAMINOPYRAZOLE ET LEUR UTILISATION EN TEINTURE D'OXYDATION DES FIBRES KERATINIQUES

5 La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de diaminopyrazole, à une composition pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques, et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux, comprenant au moins, comme base d'oxydation, un dérivé de diaminopyrazole et aux procédés de teinture d'oxydation la mettant en œuvre.

10 Il est connu de teindre les fibres kératiniques et en particulier les cheveux humains avec des compositions tinctoriales contenant des précurseurs de colorant d'oxydation, en particulier des ortho- ou paraphénylènediamines, des ortho- ou para-aminophénols, des composés hétérocycliques tels que des dérivés de diaminopyrazole, appelés généralement bases d'oxydation. Les précurseurs de  
15 colorants d'oxydation, ou bases d'oxydation, sont des composés incolores ou faiblement colorés qui, associés à des produits oxydants, peuvent donner naissance par un processus de condensation oxydative à des composés colorés et colorants.

20 On sait également que l'on peut faire varier les nuances obtenues avec ces bases d'oxydation en les associant à des coupleurs ou modificateurs de coloration, ces derniers étant choisis notamment parmi les métadiamines aromatiques, les méta-aminophénols, les métadiphénols et certains composés hétérocycliques.

25 La variété des molécules mises en jeu au niveau des bases d'oxydation et des coupleurs, permet l'obtention d'une riche palette de couleurs.

30 La coloration dite "permanente" obtenue grâce à ces colorants d'oxydation, doit par ailleurs satisfaire à un certain nombre d'exigences. Ainsi, elle doit être sans inconvénient sur le plan toxicologique, elle doit permettre d'obtenir des nuances dans l'intensité souhaitée, présenter une bonne tenue aux agents extérieurs (lumière, intempéries, lavage, ondulation permanente, transpiration, frottements).

35 Les colorants doivent également permettre de couvrir les cheveux blancs, et être enfin les moins sélectifs possible, c'est-à-dire permettre d'obtenir des écarts de coloration les plus faibles possibles tout au long d'une même fibre kératinique,

qui peut être en effet différemment sensibilisée (c'est-à-dire abîmée) entre sa pointe et sa racine. Ils doivent également présenter une bonne stabilité chimique dans les formulations. Ils doivent présenter un bon profil toxicologique.

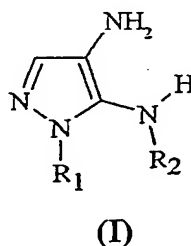
5 De plus, pour un certain nombre d'applications, on recherche des colorants donnant sur les cheveux des nuances chromatiques.

On connaît par les demandes de brevet DE 42 34 885, 196 43 059 et 196 46 609 des dérivés de 4,5-diaminopyrazole qui, lorsqu'ils sont utilisés  
10 conjointement avec différents coupleurs, notamment des benzoxazines, donnent des nuances mode châtain avec des reflets bleus, rouges, violets, aubergines ou cuivrés.

Cependant, ces colorants ne permettent pas de satisfaire à toutes les  
15 exigences ci-dessus.

Or, la demanderesse vient maintenant de découvrir, de façon totalement inattendue et surprenante, qu'il était possible d'obtenir des teintures, capables de conduire à des colorations puissantes, particulièrement chromatiques et brillantes,  
20 peu sélectives, et présentant d'excellentes propriétés de résistance aux diverses agressions que peuvent subir les fibres kératiniques en utilisant à titre de base d'oxydation les diaminopyrazoles de formule (I) ci-après ou leurs sels physiologiquement acceptables.

25 La présente invention a donc pour objet les nouveaux diaminopyrazoles ayant la structure suivante :



dans laquelle

5  $R_1$  désigne un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ou alcényle en  $C_2-C_6$ , de préférence jusqu'à  $C_4$ , linéaire ou ramifié, portant au moins un substituant choisi parmi OR, NHR, NRR', SR, SOR,  $SO_2R$ , COOH,  $CONH_2$ , CONRR',  $PO(OH)_2$ , SH,  $SO_3X$ , un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I,

X désigne H, Na, K ou  $NH_4$ ,

10 R et R', identiques ou différents, désignent un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ou alcényle en  $C_2-C_6$ , de préférence jusqu'à  $C_4$ , linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH,  $NH_2$ , OR, NHR, NRR', SR, SOR,  $SO_2R$ , COOH,  $CONH_2$ , CONRR',  $PO(OH)_2$ , SH,  $SO_3X$ , un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus,

15  $R_2$  désigne H, ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ou alcényle en  $C_2-C_6$ , de préférence jusqu'à  $C_4$ , linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH,  $NH_2$ , OR, NHR, NRR', SR, SOR,  $SO_2R$ , COOH,  $CONH_2$ , CONRR',  $PO(OH)_2$ , SH,  $SO_3X$ , un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus.

20 L'invention a également pour objet les sels d'acide ou de bases physiologiquement acceptables des composés de formule (I) tels que les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les tartrates, les lactates ou les acétates, ou les sels obtenus avec la soude, la potasse, l'ammoniaque ou les amines ou alcanolamines.

25 L'invention a également pour objet une composition pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques, et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un milieu approprié pour la teinture, au moins comme base d'oxydation un  
30 diaminopyrazole de formule (I) ci-dessus, ou ses sels d'acides ou de bases physiologiquement acceptables.

Comme indiqué précédemment, les colorations obtenues avec la composition de teinture d'oxydation conforme à l'invention sont puissantes,

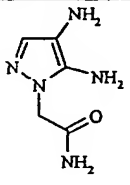
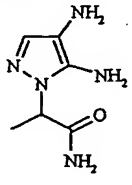
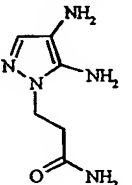
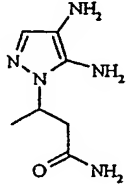
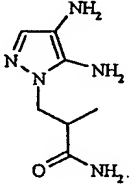
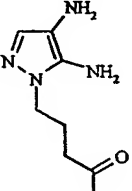
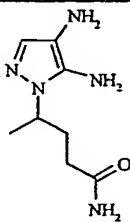
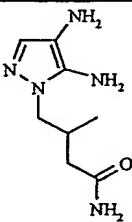
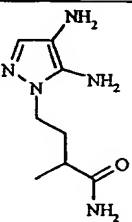
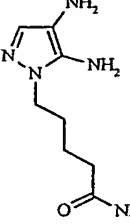
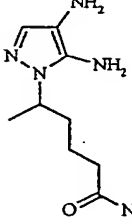
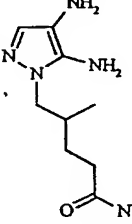
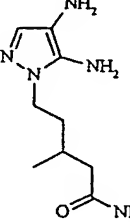
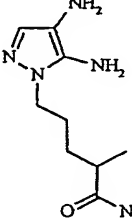
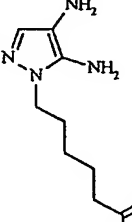
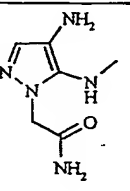
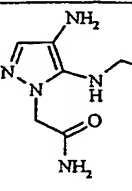
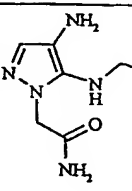
particulièrement brillantes et chromatiques. Elles permettent d'atteindre en particulier des nuances exemptes ou contenant très peu de bleu ou de jaune. Elles présentent de plus d'excellentes propriétés de résistance vis-à-vis de l'action des différents agents extérieurs (lumière, intempéries, lavage, ondulation permanente, transpiration, frottements).

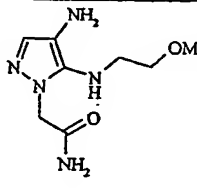
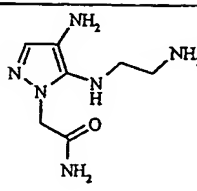
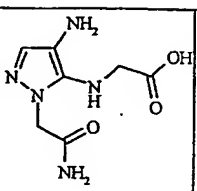
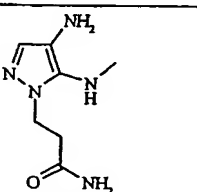
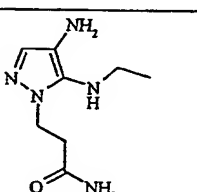
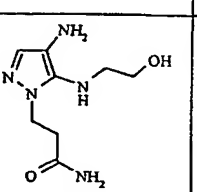
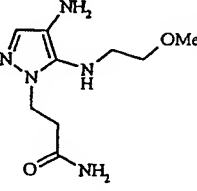
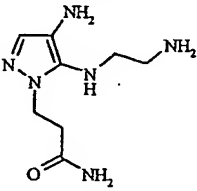
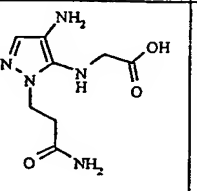
L'invention a aussi pour objet un procédé de teinture d'oxydation des fibres kératiniques mettant en œuvre une telle composition tinctoriale.

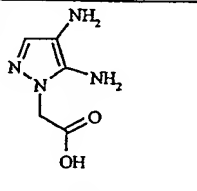
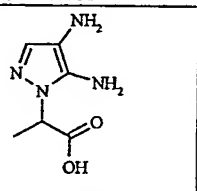
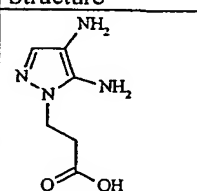
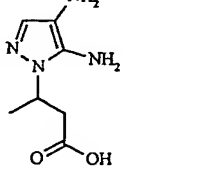
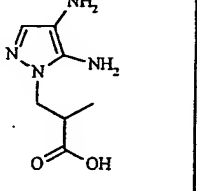
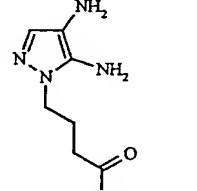
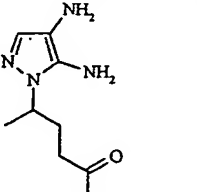
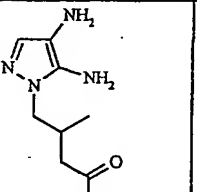
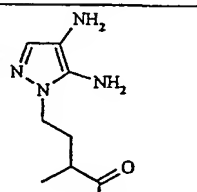
A titre d'exemples de diaminopyrazoles de formule (I) selon l'invention, on peut citer les composés appartenant aux classes suivantes :

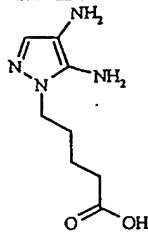
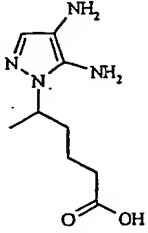
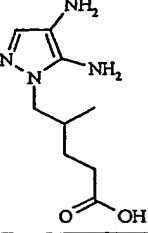
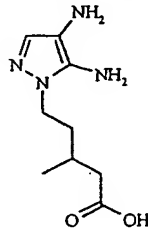
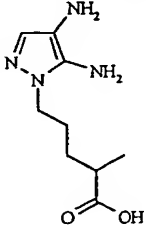
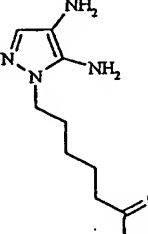
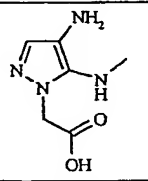
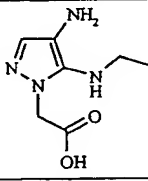
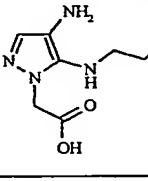
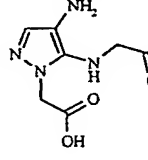
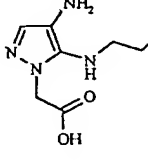
Structure	Nom	Structure	Nom	Structure	Nom
	2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthane sulfonique acide		2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propane-1-sulfonique acide		1-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propane-2-sulfonique acide
	3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butane-2-sulfonique acide		3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propane-1-sulfonique acide		3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butane-1-sulfonique acide
	3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-2-méthyl-propane-1-sulfonique acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butane-2-sulfonique acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butane-1-sulfonique acide
	4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-pentane-1-sulfonique acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-3-méthyl-butane-1-sulfonique acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-2-méthyl-butane-1-sulfonique acide

	5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-pentane-2-sulfonique acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-pentane-1-sulfonique acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-hexane-1-sulfonique acide
	5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-4-méthyl-pentane-1-sulfonique acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-3-méthyl-pentane-1-sulfonique acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-2-méthyl-pentane-1-sulfonique acide
	6-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-hexane-2-sulfonique acide		6-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-hexane-1-sulfonique acide		2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthane sulfonique acide
	2-(4-Amino-5-éthylamino-pyrazol-1-yl)-éthane sulfonique acide		2-[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-éthane sulfonique acide		2-[4-Amino-5-(2-méthoxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-éthane sulfonique acide
	[4-Amino-2-(2-sulfo-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		2-[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-éthane sulfonique acide		3-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-propane-1-sulfonique acide
	3-(4-Amino-5-éthylamino-pyrazol-1-yl)-propane-1-sulfonique acide		3-[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propane-1-sulfonique acide		3-[4-Amino-5-(2-méthoxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propane-1-sulfonique acide
	[4-Amino-2-(3-sulfo-propyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		3-[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propane-1-sulfonique acide		

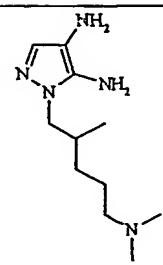
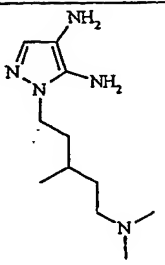
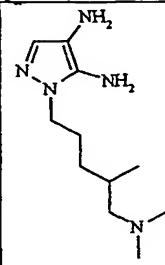
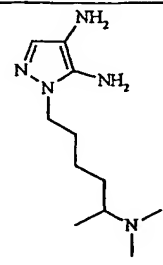
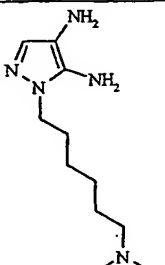
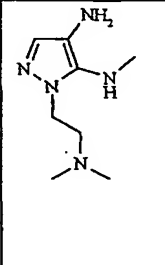
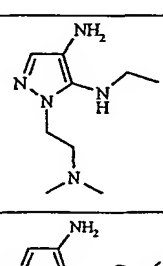
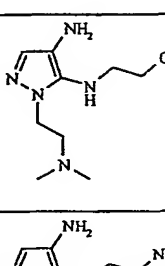
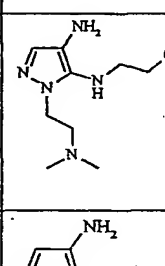
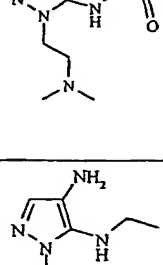
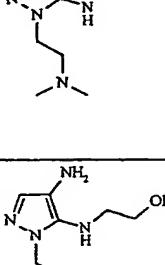
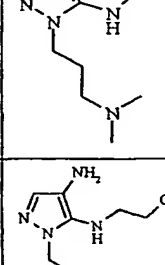
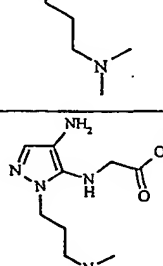
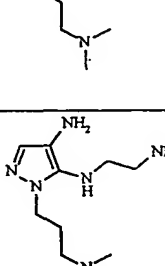
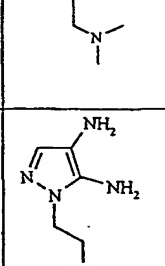



	Nom 2-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- acétamide		Nom 2-(4,5-Di- amino- pyrazol-1-yl)- propionamide		Nom 3-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- propionamide
	Nom 3-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- butyramide		Nom 3-(4,5-Di- amino- pyrazol-1-yl)- 2-méthyl- propionamide		Nom 4-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- butyramide
	Nom 4-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- pentanoïque acide amide		Nom 4-(4,5-Di- amino- pyrazol-1-yl)- 3-méthyl- butyramide		Nom 4-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)-2- méthyl- butyramide
	Nom 5-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- pentanoïque acide amide		Nom 5-(4,5-Di- amino- pyrazol-1-yl)- hexanoïque acide amide		Nom 5-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)-4- méthyl- pentanoïque acide amide
	Nom 5-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)-3- méthyl- pentanoïque acide amide		Nom 5-(4,5-Di- amino- pyrazol-1-yl)- 2-méthyl- pentanoïque acide amide		Nom 6-(4,5-Diamino- pyrazol-1-yl)- hexanoïque acide amide
	Nom 2-(4-Amino-5- méthylamino- pyrazol-1-yl)- acétamide		Nom 2-(4-Amino-5- éthylamino- pyrazol-1-yl)- acétamide		Nom 2-[4-Amino-5-(2- hydroxy- éthylamino)- pyrazol-1-yl]- acétamide

	2-[4-Amino-5-(2-méthoxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétamide		2-[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétamide		(4-Amino-2-carbamoylméthyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-acétique acide
	3-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-propionamide		3-(4-Amino-5-éthylamino-pyrazol-1-yl)-propionamide		3-[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propionamide
	3-[4-Amino-5-(2-méthoxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propionamide		3-[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propionamide		[4-Amino-2-(2-carbamoyl-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide

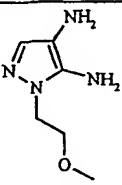
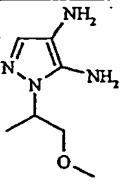
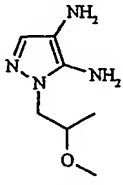
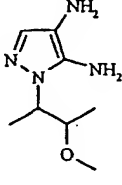
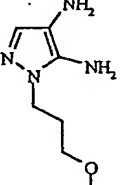
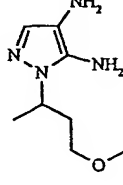
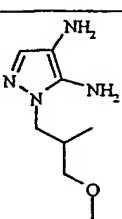
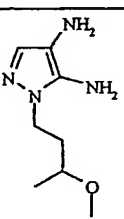
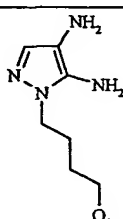
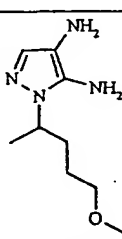
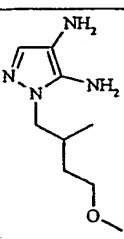
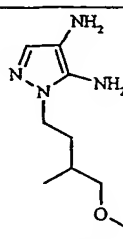
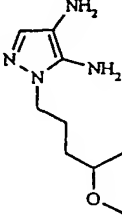
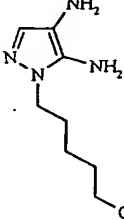
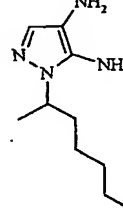
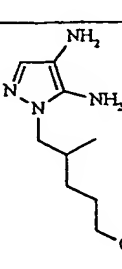
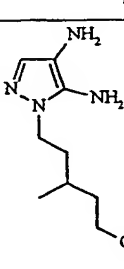
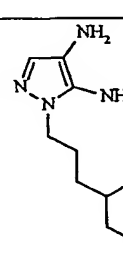
Structure	Nom	Structure	Nom	Structure	Nom
	(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-acétique acide		2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propionique acide		3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propionique acide
	3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butyrique acide		3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-2-méthyl-propionique acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butyrique acide
	4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-pentanoïque acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-3-méthyl-butyrique acide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-2-méthyl-butyrique acide

	5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-pentanoïque acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-hexanoïque acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-4-méthyl-pentanoïque acide
	5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-3-méthyl-pentanoïque acide		5-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-2-méthyl-pentanoïque acide		6-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-hexanoïque acide
	(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-acétique acide		(4-Amino-5-éthylamino-pyrazol-1-yl)-acétique acide		[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétique acide
	[4-Amino-5-(carboxyméthyl-amino)-pyrazol-1-yl]-acétique acide		[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétique acide		

Structure	Nom	Structure	Nom	Structure	Nom
	2-(2-Diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Diméthylamino-1-méthyl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Diméthylamino-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(2-Diméthylamino-1-méthyl-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Diméthylamino-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Diméthylamino-1-méthyl-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(3-Diméthylamino-2-méthyl-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Diméthylamino-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(4-Diméthylamino-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(4-Diméthylamino-1-méthyl-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(4-Diméthylamino-2-méthyl-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(4-Diméthylamino-3-méthyl-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(4-Diméthylamino-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Diméthylamino-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Diméthylamino-1-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine

	2-(5-Diméthylamino-2-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Diméthylamino-3-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Diméthylamino-4-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(5-Diméthylamino-hexyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(6-Diméthylamino-hexyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Diméthylamino-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(2-Diméthylamino-éthyl)-N3-éthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[4-Amino-2-(2-diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-éthanol		2-(2-Diméthylamino-éthyl)-N3-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	[4-Amino-2-(2-diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		N3-(2-Amino-éthyl)-2-(2-diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Diméthylamino-propyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(3-Diméthylamino-propyl)-N3-éthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[4-Amino-2-(3-diméthylamino-propyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-éthanol		2-(3-Diméthylamino-propyl)-N3-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	[4-Amino-2-(3-diméthylamino-propyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		N3-(2-Amino-éthyl)-2-(3-diméthylamino-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine

	2-(2-Éthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthylamino]-éthanol		2-(2-Pyrrolidin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	1-[2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pyrrolidin-3-ol		2-(2-Imidazolidin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Pipérazin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-{4-[2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-éthanol		N3-Méthyl-2-(2-méthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Éthylamino-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-[2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthylamino]-éthanol		N3-Méthyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		1-[2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pyrrolidin-3-ol
	2-(2-Imidazolidin-1-yl-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		N3-Méthyl-2-(2-pipérazin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-{4-[2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-éthanol

	2-(2-Méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthoxy-1-méthyl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthoxy-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(2-Méthoxy-1-méthyl-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Méthoxy-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Méthoxy-1-méthyl-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(3-Méthoxy-2-méthyl-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Méthoxy-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(4-Méthoxy-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(4-Méthoxy-1-méthyl-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(4-Méthoxy-2-méthyl-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(4-Méthoxy-3-méthyl-butyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(4-Méthoxy-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Méthoxy-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Méthoxy-1-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(5-Méthoxy-2-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Méthoxy-3-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(5-Méthoxy-4-méthyl-pentyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine

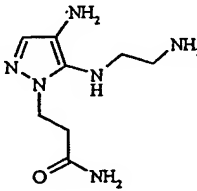
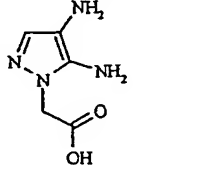
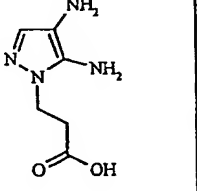
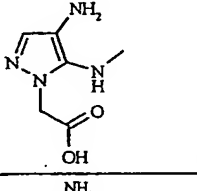
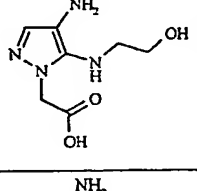
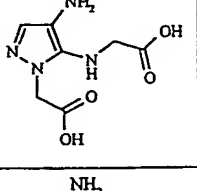
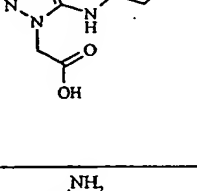
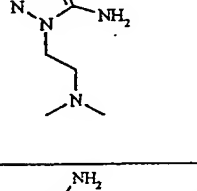
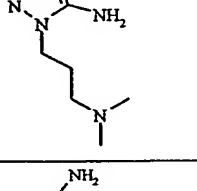
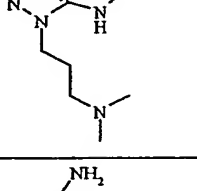
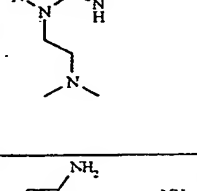
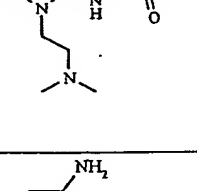
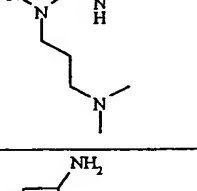
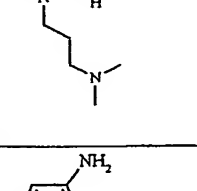
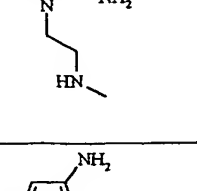
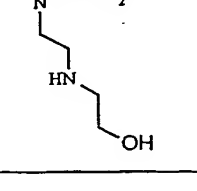
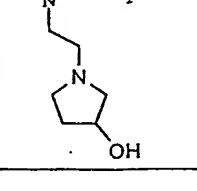
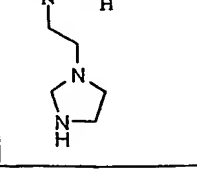
	2-(5-Méthoxy-hexyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(6-Méthoxy-hexyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthoxy-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine
	N3-Éthyl-2-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[4-Amino-2-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-éthanol		2,N3-Bis-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	[4-Amino-2-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		N3-(2-Amino-éthyl)-2-(2-méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Méthoxy-propyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine
	N3-Éthyl-2-(3-méthoxy-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[4-Amino-2-(3-méthoxy-propyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-éthanol		N3-(2-Méthoxy-éthyl)-2-(3-méthoxy-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	[4-Amino-2-(3-méthoxy-propyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		N3-(2-Amino-éthyl)-2-(3-méthoxy-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Éthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-[2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthoxy]-éthanol		2-[2-(2-Méthoxy-éthoxy)-éthyl]-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[2-(2-Amino-éthoxy)-éthyl]-2H-pyrazole-3,4-diamine

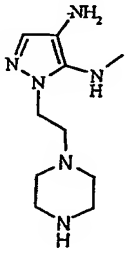
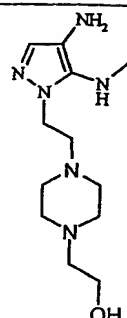
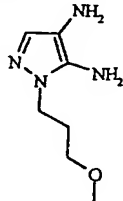
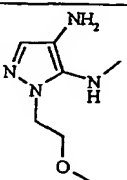
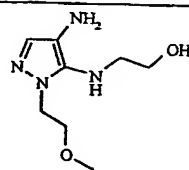
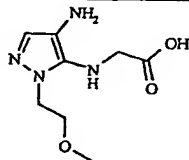
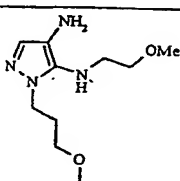
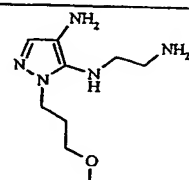
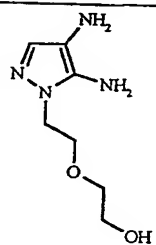
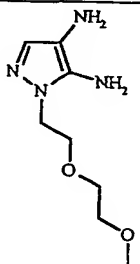
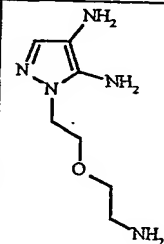
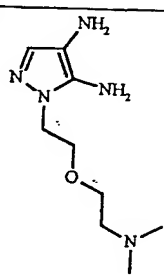
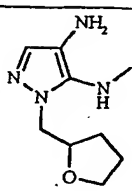
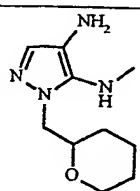
	2-[2-(2-Diméthylamino-éthoxy)-éthyl]-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(Tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(Tetrahydropyran-2-ylmethyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(2-Éthoxy-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthoxy]-éthanol		2-[2-(2-Méthoxy-éthoxy)-éthyl]-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-[2-(2-Amino-éthoxy)-éthyl]-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[2-(2-Diméthylamino-éthoxy)-éthyl]-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		N3-Méthyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	N3-Méthyl-2-(tetrahydro-pyran-2-ylméthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine				

- 5 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention dans la formule (I), R<sub>1</sub> est un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> linéaire, substitué par un groupe SO<sub>3</sub>H, COOH, CONH<sub>2</sub>, méthoxy, 2-hydroxyéthoxy, 2-hydroxyéthylamino, mono- ou diméthylamino, pyrrolidin-1-yle -3-ol, imidazolidin-1-yle, pipérazin-1-yle, pipérazin-1-yl-éthanol, tétrahydrofuran-2-yle ou tétrahydropyran-2-yle et R<sub>2</sub> désigne H, méthyle, éthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-aminoéthyle ou carboxyméthyle..

Les diaminopyrazoles de formule (I) préférés selon l'invention ont les structures suivantes :

Structure	Nom	Structure	Nom	Structure	Nom
	2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthane sulfonique acide		3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propionamide		(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-acétique acide
	2-(2-Diméthylamino-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthoxy-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(2-Diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine				3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propane-1-sulfonique acide
	2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthane sulfonique acide		2-[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-éthane sulfonique acide		2-[4-Amino-5-(2-méthoxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-éthane sulfonique acide
	[4-Amino-2-(3-sulfo-propyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-acétamide		4-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-butyramide
	2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-acétamide		2-[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétamide		(4-Amino-2-carbamoylméthyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-acétique acide

	3-[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-propionamide		(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-acétique acide		3-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-propionique acide
	(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-acétique acide		[4-Amino-5-(2-hydroxy-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétique acide		[4-Amino-5-(carboxyméthyl-amino)-pyrazol-1-yl]-acétique acide
	[4-Amino-5-(2-amino-éthylamino)-pyrazol-1-yl]-acétique acide		2-(2-Diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(3-Diméthylamino-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-(3-Diméthylamino-propyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[4-Amino-2-(2-diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-éthanol		[4-Amino-2-(2-diméthylamino-éthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide
	2-(3-Diméthylamino-propyl)-N3-éthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		N3-(2-Amino-éthyl)-2-(3-diméthylamino-propyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthylamino-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-[2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthylamino]-éthanol		1-[2-(4,5-Diamino-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pyrrolidin-3-ol		2-(2-Imidazolidin-1-yl-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine

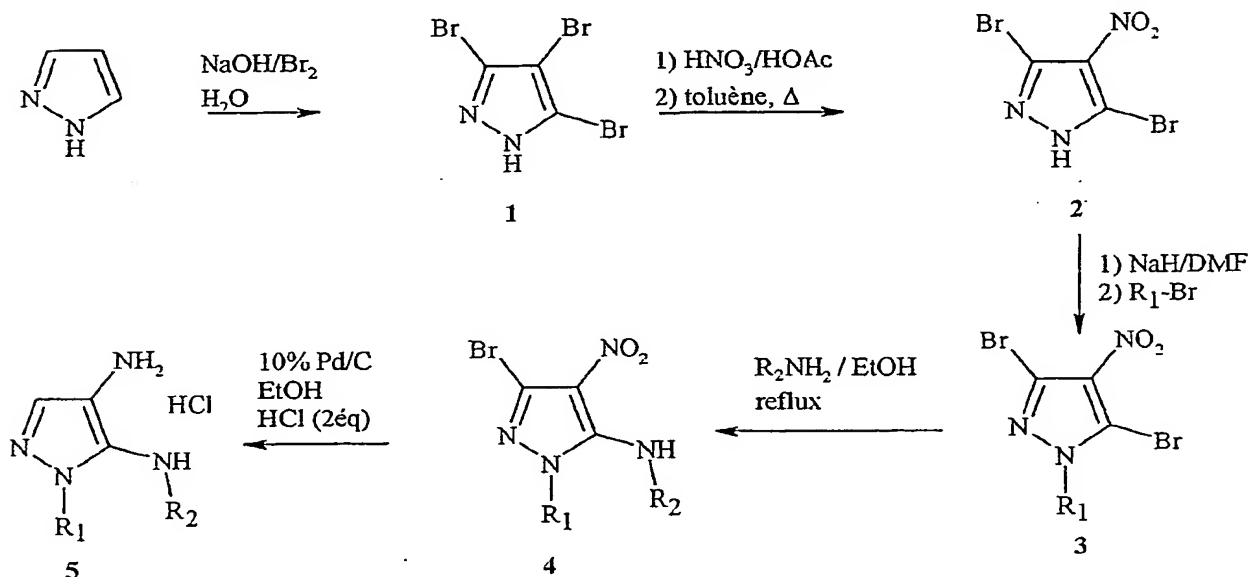
	N3-Méthyl-2-(2-pipérazin-1-yl-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-{4-[2-(4-Amino-5-méthylamino-pyrazol-1-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl}-éthanol		
	2-(3-Méthoxypropyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-(2-Méthoxyéthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[4-Amino-2-(2-méthoxyéthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-éthanol
	[4-Amino-2-(2-méthoxyéthyl)-2H-pyrazol-3-ylamino]-acétique acide		N3-(2-Méthoxyéthyl)-2-(3-méthoxypropyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		N3-(2-Aminoéthyl)-2-(3-méthoxypropyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-[2-(4,5-Diaminopyrazol-1-yl)-éthoxy]-éthanol		2-[2-(2-Méthoxyéthoxy)-éthyl]-2H-pyrazole-3,4-diamine		2-[2-(2-Aminoéthoxy)-éthyl]-2H-pyrazole-3,4-diamine
	2-[2-(2-Diméthylaminoéthoxy)-éthyl]-2H-pyrazole-3,4-diamine		N3-Méthyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylméthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine		N3-Méthyl-2-(tetrahydropyran-2-ylméthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine

Les diaminopyrazoles de formule (I) plus particulièrement préférés selon l'invention sont le 4,5-diamino-1-(2'-méthoxyéthyl)-pyrazole et le 4-amino-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylamino pyrazole ou leurs sels d'addition avec des acides physiologiquement acceptables.

Les diaminopyrazoles de formule (I) selon l'invention sont préparés par exemple selon la méthode générale de préparation suivante :

L'approche synthétique montrée ci-dessous est décrite dans la littérature jusqu'à l'intermédiaire (2) (J. H. P. Juffermanns, C. L.; Habraken ; J. Org. Chem., 1986, 51, 4656 ; Klebe et al. ; Synthesis, 1973, 294 ; R. Hüttel, F. Büchele ; Chem. Ber. ; 1955, 88, 1586.).

L'alkylation et l'amination pour arriver aux composés du type (5) de formule (I) selon l'invention sont mentionnées dans le document DE 42 34 885.



### Exemples de synthèse :

15

#### Synthèse du 3,4,5-tribromopyrazole (1) :

$\text{NaOH}$  (24 g, 0,6 mole) a été ajouté à une solution aqueuse de pyrazole (10 g, 0,147 mole) sous agitation (la température du milieu réactionnel est montée jusqu'à  $35^\circ\text{C}$ ) . Après refroidissement du milieu réactionnel à  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{Br}_2$

(72 g, 0,45 mole) a été ajouté goutte à goutte pendant 1 h en maintenant la température entre 20°C et 25°C. La réaction a été suivie par CCM ou chromatographie sur couche mince (50% Hexane/50% AcOEt ou acétate d'éthyle). Le précipité a été filtré et lavé avec de l'eau déminéralisée (100 ml). Le filtrat a été acidifié à pH 6-7 en utilisant HCl (10%, 33 g, 0,27 mole) et en maintenant la température entre 20 et 25°C. Le précipité ainsi formé est filtré et lavé avec de l'eau déminéralisée (100 ml). Les solides combinés sont portés à reflux dans un appareil de Dean-Stark en présence de toluène (200 ml). A la fin de la collection de l'eau, la phase organique est filtrée à chaud. Le solvant est évaporé jusqu'à un volume résiduel de 110 ml. La solution est refroidie à 0-5°C pendant 1 h. Le précipité formé est collecté par filtration, lavé avec du toluène froid (20 ml) et séché sous vide à 80°C pour donner le tribromure (1) sous forme de solide blanc cassé (30 g, 67%).

RMN :  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) : 97,7, 116,1, 126,4  
IR (KBr ;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3100, 2861, 1531, 1356, 1019, 969  
P.F. : 182-184°C

Synthèse du 3,5-dibromo-4-nitropyrazole (2) :

$\text{HNO}_3$  ( $d=1,50 \text{ g/ml}$  ; 18 ml, 0,429 mole) a été ajouté goutte à goutte pendant 10 min à une solution de 3,4,5-tribromopyrazole (50 g, 0,164 mole) dans l'acide acétique glacial (750 ml) en maintenant la température à 15°C. De l'anhydride acétique (250 ml) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 h. Après réaction complète, le mélange réactionnel a été versé sur de la glace brisée (1 kg). Après 1 h d'agitation, le produit brut a été filtré, puis lavé avec de l'eau déminéralisée (2 x 60 ml) pour donner du 1-nitro-3,4,5-tribromopyrazole brut. L'eau (24,6 ml) contenue dans le produit humide a été enlevée en chauffant une solution du produit dans du toluène (750 ml) à reflux dans un appareil de Dean-Stark. La solution toluénique a été maintenue à reflux pendant 30 min supplémentaires jusqu'à ce qu'une CCM (éluant toluène) indique que le réarrangement du 1-nitro-3,4,5-tribromopyrazole ( $R_f = 0,77$ ), intermédiairement formé, en 3,5-dibromo-4-nitropyrazole 2 ( $R_f = 0,05$ ) est complète. La solution a été concentrée jusqu'à un volume résiduel de 150 ml, puis laissée refroidir jusqu'à 60°C avant d'ajouter de l'hexane (275 ml).

La solution a été refroidie à 0-5°C pendant 1 h et le 3,5-dibromo-4-nitropyrazole 2 (29,1 g, 65%) a été récupéré par filtration et séchage sous vide sous forme de solide jaune-clair.

5 IR (KBr, cm-1) : 3211, 1541, 1441, 1370, 1334, 976, 960, 824  
P.F. : 127,6-130,1°C.

Méthode générale de synthèse de 1-alkyl-3,5-dibromo-4-nitropyrazole (3) :

10 Une solution de 3,5-dibromo-4-nitropyrazole (2) (1 mmole) dans le DMF ou diméthylformamide (4,8 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de NaH (1,1 mmole ; dispersion dans l'huile à 60% préalablement lavée à l'hexane sous atmosphère inerte) dans le DMF (8 ml) sous agitation. Un dégagement  
15 d'hydrogène gazeux se produit. Après 30 minutes, une solution d'halogénure d'alkyle (1,2 mmole) dans le DMF (1,6 ml) a été ajoutée goutte à goutte pendant 10 min suivie par un chauffage du milieu réactionnel à 50-60°C pendant 3 h (suivi par CCM). Le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans un mélange de DCM ou dichlorométhane (4 ml) et d'eau (10 ml). La  
20 phase aqueuse a été extraite avec du DCM (3 x 10 ml) et les phases organiques combinées sont lavées à l'eau (50 ml). La phase organique a été séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner les produits alkylés du type (3) sous forme d'huiles ou solides. Les produits ont été utilisés sans purification ultérieure dans l'étape d'amination.

25 Méthode générale de synthèse de 1-alkyl-5-alkylamino-3-bromo-4-nitropyrazole (4) :

Un mélange de 1-alkyl-3,5-dibromo-4-nitropyrazole (1 mmole) et d'alkylamine (14 mmoles) dans l'éthanol (25 ml) a été chauffé à reflux pendant 4 h (suivi par CCM).  
30 L'éthanol et l'excès d'alkylamine ont été évaporés sous pression réduite. Après trituration des bruts réactionnels avec l'éther isopropylique, les composés du type (4) sont obtenus comme solides.

Synthèse du 3-bromo-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylamino-4-nitropyrazole (composé du type 4) :

On ajoute une solution aqueuse à 40% de méthylamine (300 ml, 8,71 moles) à une solution de 3,5-dibromo-1-(2'-méthoxyéthyl)-4-nitropyrazole (15 g, 0,483 mole) dans l'éthanol (300 ml). Le mélange réactionnel a été agité à 20-25°C pendant 2 h, puis refroidi à 0-5°C pendant 30 min. Le précipité formé a été filtré et lavé avec un mélange froid de eau/éthanol (1/1, 30 ml). Le produit aminé final a été obtenu sous forme d'un solide jaune (4,6 g, 36%) après séchage sous pression réduite.

CCM (1/1 : Hexane/éthyl acétate) :  $R_f = 0,31$

P.F. : 154,4-156,8°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3336, 1625, 1541, 1473, 1446, 1338,

1239, 1049, 839

RMN :  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}^6$ -DMSO) : 4,27 (2 H, t,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,74 (2H, t,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,34 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,24 (3 H, d,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{N}$ ) .

Synthèse du 3-bromo-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-benzylamino-4-nitropyrazole (composé du type 4) :

On applique la méthode générale en utilisant la benzylamine.

Le produit aminé final a été recristallisé dans un mélange MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1) et a été isolé sous forme de solide jaune (48%).

CCM (1/1 : Hexane/éthyl acétate) :  $R_f = 0,46$

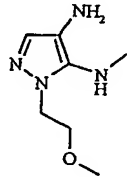
P.F. : 91,1-93,8°C

IR (KBr ;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3333, 1602, 1583, 1536, 1469, 1410, 1332, 1296, 1229, 1106,

5 RMN :  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1060, 732  
7,34 (5 H, m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4,77 (2 H, d,  $\text{J} = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4,11 (2 H, t,  $\text{J} = 5,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,71 (2 H, t,  $\text{J} = 5,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.34 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

10 4-amino-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylaminopyrazole dichlorhydrate  
(composé du type 5) ou (I) :

15 Un mélange de 3-bromo-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylamino-4-pyrazole (5 g, 18 mmoles) dans l'éthanol (500 ml) contenant un catalyseur de 10%Pd/C (Johnson-Matthey Type 487, poids sec 0,5 g) et 36% acide chlorhydrique (4,1 g, 40,4 mmoles) a été hydrogéné dans un Parr Autoclave (1 l) à 1,1 MPa pendant 3 h (suivi par CCM). Le catalyseur a été enlevé par filtration, lavé à l'éthanol et le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Sous atmosphère inerte, l'huile brute a été reprise dans l'éthanol (80 ml) et a été chauffée à 50°C. AcOEt (80 ml) a été ajouté et le mélange a été maintenu à température ambiante pendant 3 h, puis refroidi à 0-5°C pendant 2 h. Le précipité a été récupéré par filtration, lavé avec  
20 un mélange froid d'EtOH/AcOEt (1/1, 2 x 30 ml) et séché sous vide pour donner le dichlorhydrate de la diamine finale sous forme de solide blanc cassé (4,1 g, 93%).

Structure	Nom
	2-(2-Méthoxy-éthyl)-N3-méthyl-2H-pyrazole-3,4-diamine

HPLC (pureté) :

99,5%

CCM (MeOH) :

$R_f = 0,57$  (tache incolore devenant rouge en contact avec l'oxygène)

P.F. :

157,6-159,8 °C

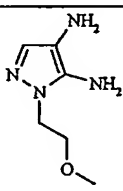
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) :

3237, 3128, 2760, 2546, 1621, 1112

RMN :  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) : 7,46 (1 H, s,  $\text{NH}_{\text{arom}}$ ), 4,10 (2 H, t,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,62 (2 H, t,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,22 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2,84, (3 H, s,  $\text{NCH}_3$ ).

4,5-Diamino-1-(2'-méthoxyéthyl)-pyrazole dichlorhydrate (composé du type 5) ou (I) :

Un mélange de 5-benzylamino-3-bromo-1-(2'-méthoxyéthyl)-4-nitropyrazole (4 g, 2,8 mmoles) dans l'éthanol (500 ml) contenant un catalyseur de 10%Pd/C (Johnson-Matthey Type 487, poids sec 0,5 g) et 36% d'acide chlorhydrique (0,57 g, 5,6 mmoles) a été hydrogéné dans un Parr Autoclave (1 l) à 1 MPa pendant 1 h (suivi par CCM). Le catalyseur a été enlevé par filtration, lavé à l'éthanol et le filtrat a été évaporé sous pression réduite. On obtient un solide orange brut (2,8 g, 108%) qui a été trituré dans l'AcOEt (20 ml) pendant 1 h. Le solide a été filtré et lavé avec de l'AcOEt à froid (20 ml) puis séché sous vide afin de donner la diamine (type 5) sous forme de solide beige (0,7 g, 27%).

Structure	Nom
	2-(2-Méthoxy-éthyl)-2H-pyrazole-3,4-diamine

HPLC (pureté) :	99,5%
CCM (MeOH) :	R <sub>f</sub> = 0,48 (tache incolore devenant rouge en contact avec l'oxygène)
P.F. :	168,1-173,0°C
IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) :	3309, 3158, 3050, 2892, 1647, 1619, 1587, 1504, 1422, 1344, 1281, 1111
RMN : <sup>1</sup> H (400 MHz, d <sup>6</sup> -DMSO) :	7,34 (1 H, s, NH <sub>arom</sub> ), 5,18 (1 H, s <sub>large</sub> , NH), 4,09 (2 H, t, J = 5.5 Hz, CH <sub>2</sub> N), 3,61 (2 H, t, J = 5.5 Hz, CH <sub>2</sub> O), 3,23 (3 H, s, OCH <sub>3</sub> ).

La composition tinctoriale selon l'invention contient notamment de 0,001 à 10% en poids, de préférence de 0,05 à 6% en poids, et encore plus préférentiellement de 0,1 à 3% en poids, d'au moins un diaminopyrazole de formule (I) ou ses sels.

La composition tinctoriale conforme à l'invention peut aussi contenir, en plus du (ou des) diaminopyrazole(s) défini(s) ci-dessus, au moins une base d'oxydation additionnelle qui peut être choisie parmi les bases d'oxydation classiquement utilisées en teinture d'oxydation et parmi lesquelles on peut notamment citer les paraphénylènediamines, les bis-phénylalkylènediamines, les para-aminophénols, les ortho-aminophénols et des bases hétérocycliques différentes du 4,5-diaminopyrazole utilisé conformément à l'invention.

Parmi les paraphénylènediamines, on peut plus particulièrement citer à titre d'exemple, la paraphénylènediamine, la paratoluyènediamine, la 2,6-diméthyl paraphénylènediamine, la 2- $\beta$ -hydroxyéthyl paraphénylènediamine, la 2-n-propyl paraphénylènediamine, la 2-isopropyl paraphénylènediamine, la N-( $\beta$ -hydroxypropyl) paraphénylènediamine, la N,N-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) paraphénylènediamine, la 4-amino N-( $\beta$ -méthoxyéthyl) aniline, les paraphénylènediamines décrites dans la demande de brevet français FR 2630438, et leurs sels d'addition.

Parmi les bis-phénylalkylènediamines, on peut plus particulièrement citer à titre d'exemple, le N,N'-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) 1,3-diaminopropanol, la N,N'-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) éthylène-diamine, la N,N'-bis-(4-amino phényl) tétra-méthylènediamine, la N,N'-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl), N,N'-bis-(4-aminophényl) tétraméthylènediamine, la N,N'-bis-(4-méthylaminophényl) tétraméthylène-diamine, la N,N'-bis-(éthyl) N,N'-bis-(4'-amino, 3'-méthylphényl) éthylènediamine, et leurs sels d'addition.

Parmi les para-aminophénols, on peut plus particulièrement citer à titre d'exemple, le para-aminophénol, le 4-amino 3-méthyl phénol, le 4-amino 3-fluoro phénol, le 4-amino 3-hydroxy-méthyl phénol, le 4-amino 2-méthyl phénol, le 4-amino 2-hydroxyméthyl phénol, le 4-amino 2-méthoxyméthyl phénol, le 4-amino 2-aminométhyl phénol, le 4-amino 2-( $\beta$ -hydroxyéthyl aminométhyl) phénol, et leurs sels d'addition.

Parmi les ortho-aminophénols, on peut plus particulièrement citer à titre d'exemple, le 2-amino phénol, le 2-amino 5-méthyl phénol, le 2-amino 6-méthylphénol, le 5-acétamido 2-amino phénol, et leurs sels d'addition.

Parmi les bases hétérocycliques, on peut plus particulièrement citer à titre d'exemple, les dérivés pyridiniques, les dérivés pyrimidiniques, les dérivés pyrazoliques différents des diamino pyrazoles de formule (I) utilisés conformément à l'invention, et leurs sels d'addition.

Lorsqu'elles sont utilisées, ces bases d'oxydation additionnelles représentent de préférence de 0,0005 à 12% en poids du poids total de la composition tinctoriale, et encore plus préférentiellement de 0,005 à 6% en poids de ce poids.

5

Les compositions de teinture d'oxydation conformes à l'invention peuvent également renfermer au moins un coupleur et/ou au moins un colorant direct, notamment pour modifier les nuances ou les enrichir en reflets.

10

Les coupleurs utilisables dans les compositions de teinture d'oxydation conformes à l'invention peuvent être choisis parmi les coupleurs utilisés de façon classique en teinture d'oxydation et parmi lesquels on peut notamment citer les métaphénylènediamines, les méta-aminophénols, les métadiphénols, les dérivés mono ou polyhydroxylé du naphthalène et les coupleurs hétérocycliques tels que

15

Ces coupleurs sont plus particulièrement choisis parmi le 2-méthyl 5-aminophénol, le 5-N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino 2-méthyl phénol, le 6-chloro-2-méthyl-5-aminophénol, le 3-amino phénol, le 1,3-dihydroxy benzène, le 1,3-dihydroxy 2-méthyl benzène, le 4-chloro 1,3-dihydroxy benzène, le 2,4-diamino 1-( $\beta$ -hydroxyéthoxy) benzène, le 2-amino 4-( $\beta$ -hydroxyéthylamino) 1-méthoxybenzène, le 1,3-diamino benzène, le 1,3-bis-(2,4-diaminophénoxy) propane, la 3-uréido aniline, le 3-uréido 1-diméthylamino benzène, le sésamol, le 1- $\beta$ -hydroxyéthylamino-3,4-méthylènedioxybenzène, l' $\alpha$ -naphtol, le 2 méthyl-1-naphtol, le 6-hydroxy indole, le 4-hydroxy indole, le 4-hydroxy N-méthyl indole, la 2-amino-3-hydroxy pyridine, la 6- hydroxy benzomorpholine la 3,5-diamino-2,6-diméthoxypyridine, le 1-N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino-3,4-méthylène dioxybenzène, le 2,6-bis-( $\beta$ -hydroxyéthylamino)toluène et leurs sels d'addition.

20

25

30

Lorsqu'ils sont présents, ces coupleurs représentent notamment de 0,0001 à 10% du poids total de la composition tinctoriale, de préférence de 0,005 à 5% en poids, et encore plus préférentiellement de 0,1 à 3% de ce poids.

5 D'une manière générale, les sels d'addition avec un acide utilisables dans le cadre des compositions tinctoriales de l'invention (bases d'oxydation et coupleurs) sont notamment choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les tartrates, les lactates et les acétates. Les sels d'addition avec une base sont notamment ceux obtenus avec la soude, la potasse, l'ammoniaque, les amines ou les alcanolamines.

10 Le milieu approprié pour la teinture (ou support) utilisé selon l'invention est constitué par de l'eau ou par un mélange d'eau et d'au moins un solvant organique choisi parmi les alcanols inférieurs en  $C_1$ - $C_4$ , les polyols et éthers de polyols, les alcools aromatiques, les produits analogues et leurs mélanges.

15 La composition tinctoriale selon l'invention peut également contenir divers adjuvants utilisés classiquement dans les compositions pour la teinture des cheveux, tels que des agents tensio-actifs anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, zwitterioniques ou leurs mélanges, des polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, zwitterioniques ou leurs mélanges, des agents épaississants minéraux ou organiques, des agents antioxydants, des agents réducteurs, des filtres solaires, des agents de pénétration, des agents séquestrants, des parfums, des tampons, des agents dispersants, des agents de conditionnement  
20 tels que par exemple des silicones, des agents filmogènes, des agents conservateurs, des agents opacifiants.

25 Le pH de la composition tinctoriale selon l'invention est compris entre 3 et 12.

30 Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition de teinture d'oxydation conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

La composition tinctoriale selon l'invention peut se présenter sous des formes diverses, telles que sous forme de liquides, de crèmes, de gels, ou sous

toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres kératiniques, et notamment des cheveux humains.

5 L'invention a également pour objet un procédé de teinture des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux mettant en oeuvre la composition tinctoriale telle que définie précédemment.

10 Selon ce procédé, on applique sur les fibres au moins une composition tinctoriale telle que définie précédemment, pendant un temps suffisant pour développer la coloration désirée, soit à l'air, soit à l'aide d'un agent oxydant. La composition tinctoriale peut éventuellement contenir des catalyseurs d'oxydation, afin d'accélérer le processus d'oxydation.

15 Selon une première forme de mise en oeuvre du procédé de l'invention, la coloration des fibres peut être effectuée sans addition d'un agent oxydant, au seul contact de l'oxygène de l'air.

20 Selon une deuxième forme de mise en oeuvre du procédé de l'invention, on applique sur les fibres au moins une composition tinctoriale telle que définie précédemment, la couleur étant révélée à pH acide, neutre ou alcalin à l'aide d'un agent oxydant qui est ajouté juste au moment de l'emploi à la composition tinctoriale ou qui est présent dans une composition oxydante appliquée simultanément ou séquentiellement de façon séparée.

25 Selon cette deuxième forme de mise en oeuvre du procédé de teinture de l'invention, on mélange de préférence, au moment de l'emploi, la composition tinctoriale décrite ci-dessus avec une composition oxydante contenant, dans un milieu approprié pour la teinture, au moins un agent oxydant présent en une  
30 quantité suffisante pour développer une coloration. Le mélange obtenu est ensuite appliqué sur les fibres kératiniques et on laisse poser pendant 3 à 50 minutes, de préférence 5 à 30 minutes, après quoi on rince, on lave au shampooing, on rince à nouveau et on sèche.

5 L'agent oxydant présent dans la composition oxydante telle que définie ci-dessus peut être choisi parmi les agents oxydants classiquement utilisés pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques, et parmi lesquels on peut citer le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'urée, les bromates de métaux alcalins, les persels tels que les perborates et persulfates. Le peroxyde d'hydrogène est particulièrement préféré.

10 Le pH de la composition oxydante renfermant l'agent oxydant tel que défini ci-dessus est tel qu'après mélange avec la composition tinctoriale, le pH de la composition résultante appliquée sur les fibres kératiniques varie de préférence entre 3 et 12, et encore plus préférentiellement entre 5 et 11. Il est ajusté à la valeur désirée au moyen d'agents acidifiants ou alcalinisants habituellement utilisés en teinture des fibres kératiniques et tels que définis précédemment.

15 La composition oxydante telle que définie ci-dessus peut également renfermer divers adjuvants utilisés classiquement dans les compositions pour la teinture des cheveux et tels que définis précédemment.

20 La composition qui est finalement appliquée sur les fibres kératiniques peut se présenter sous des formes diverses, telles que sous forme de liquides, de crèmes, de gels, ou sous toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres kératiniques, et notamment des cheveux humains.

25 Un autre objet de l'invention est un dispositif à plusieurs compartiments ou "kit" de teinture ou tout autre système de conditionnement à plusieurs compartiments dont un premier compartiment renferme la composition tinctoriale telle que définie ci-dessus et un second compartiment renferme la composition oxydante telle que définie ci-dessus. Ces dispositifs peuvent être équipés d'un moyen permettant de délivrer sur les cheveux le mélange souhaité,  
30 tel que les dispositifs décrits dans le brevet FR-2 586 913 au nom de la demanderesse.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention.

**EXEMPLES 1 À 4 (teintures en milieu alcalin)**

On réalise les formulations colorantes suivantes :

5	- 4,5-diaminopyrazole	$5 \times 10^{-3}$ mole
	- Coupleur	$5 \times 10^{-3}$ mole
	- Alcool oléique polyglycérolé à 2 moles de glycérol	4,0 g
10	- Alcool oléique polyglycérolé à 4 moles de glycérol à 78% de matières actives (M.A.)	5,7 g M.A.
	- Acide oléique	3,0 g
	- Amine oléique à 2 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous la dénomination commerciale ETHOMEEN O12 par la société AKZO	7,0 g
15	- Laurylamino succinamate de diéthylaminopropyle, sel de sodium à 55% de M.A.	3,0 g M.A.
	- Alcool oléique	5,0 g
	- Diéthanolamide d'acide oléique	12,0 g
	- Propylèneglycol	3,5 g
20	- Alcool éthylique	7,0 g
	- Dipropylèneglycol	0,5 g
	- Monométhyléther de propylèneglycol	9,0 g
	- Métabisulfite de sodium en solution aqueuse à 35% de M.A.	0,455g M.A.
25	- Acétate d'ammonium	0,8 g
	- Antioxydant, séquestrant	q.s.
	- Parfum, conservateur	q.s.
	- Ammoniaque à 20% de $\text{NH}_3$	100 g
	pH = 9,5	
30	M.A. signifie "matière active"	

TEINTURES À pH ALCALIN		
Exemples	Base	Coupleur
1	4,5-diamino-1-(2-méthoxy-éthyl) pyrazole, dichlorhydrate	6-chloro-2-méthyl-5-aminophénol
2	4,5-diamino-1-(2'-méthoxy-éthyl) pyrazole, dichlorhydrate	2,4-diamino-1-( $\beta$ -hydroxyéthoxy) benzène, dichlorhydrate
3	4-amino-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylaminopyrazole, dichlorhydrate	6-chloro-2-méthyl-5-aminophénol
4	4-amino-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylaminopyrazole, dichlorhydrate	2,4-diamino-1-( $\beta$ -hydroxyéthoxy) benzène, dichlorhydrate

5      Au moment de l'emploi, on mélange chaque composition tinctoriale poids pour poids, avec une solution d'eau oxygénée à 20 volumes (6% en poids) dont le pH a été ajusté à environ 2,5 avec de l'acide orthophosphorique.

Le mélange est appliqué sur des cheveux gris à 90% de blancs, naturels ou permanentés, à raison de 5 g pour 0,5 g de cheveux, pendant 30 min.

10      Les cheveux sont ensuite rincés, lavés avec un shampoing standard et séchés.

15      La couleur des mèches a été évaluée dans le système  $L^*a^*b^*$ , sur cheveux blancs et permanentés, au moyen d'un spectrophotomètre CM 2002 MINOLTA.

Dans l'espace  $L^*a^*b^*$ , la clarté est indiquée par la valeur  $L^*$  sur une échelle de 0 à 100 alors que la teinte et la saturation sont exprimées par  $a^*$  et  $b^*$  :  $a^*$  et  $b^*$  indiquent deux axes de couleur,  $a^*$  l'axe rouge-vert et  $b^*$  l'axe jaune-bleu.

5

Selon ce système, plus la valeur de  $L$  est élevée, plus la couleur est claire et peu intense. Inversement, plus la valeur de  $L$  est faible, plus la couleur est foncée ou très intense.

10

Exemples	Cheveux blancs naturels			Cheveux blancs permanentés		
	$L^*$	$a^*$	$b^*$	$L^*$	$a^*$	$b^*$
Exemple 1	39,47	30,8	16,2	33,62	32,8	17,29
Exemple 2	25,86	23,5	0,93	19,29	19,0	1,35
Exemple 3	36,43	28,3	1,48	29,32	30,3	1,98
Exemple 4	25,75	14,8	-8,36	19,53	13,2	-8,02

Les 4,5-diaminopyrazoles selon l'invention permettent donc d'obtenir des nuances intenses et chromatiques à pH alcalin.

**EXEMPLES 5 ET 6 (Teintures en milieu neutre)**

On réalise les mêmes formulations que ci-dessus en remplaçant l'ammoniaque par de l'acide citrique en une quantité telle que le pH soit égal à 7.

5

<b>TEINTURES À pH NEUTRE</b>		
<b>Exemples</b>	<b>Base</b>	<b>Coupleur</b>
5	4,5-diamino-1-(2'-méthoxy-éthyl) pyrazole dichlorhydrate	2-méthyl-5-aminophénol
6	4,5-diamino-1-(2'-méthoxy-éthyl) pyrazole dichlorhydrate	2-méthyl-5-aminophénol

On teint des mèches de cheveux gris à 90% de blancs naturels et permanents avec les compositions tinctoriales 5 et 6 ci-dessus de la même façon que pour la teinture à pH alcalin.

10

On obtient les nuances suivantes :

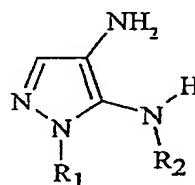
<b>Exemples</b>	<b>Cheveux blancs naturels</b>			<b>Cheveux blancs permanents</b>		
	<b>L*</b>	<b>a*</b>	<b>b*</b>	<b>L*</b>	<b>a*</b>	<b>b*</b>
Exemple 5	43,29	17,4	18,0	35,02	26,8	23,56
Exemple 6	42,43	18,6	8,61	32,91	27,2	9,82

A pH neutre, les 4,5-diaminopyrazoles selon l'invention permettent d'obtenir des nuances intenses.

15

## REVENDICATIONS

## 1. Dérivés de diaminopyrazole de formule :



(I)

5 dans laquelle :

R<sub>1</sub> désigne un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence jusqu'à C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, portant au moins un substituant choisi parmi OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I,

10 X désigne H, Na, K ou NH<sub>4</sub>,

R et R', identiques ou différents, désignent un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence jusqu'à C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH, NH<sub>2</sub>, OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus,

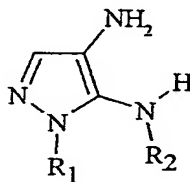
20 R<sub>2</sub> désigne H, ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de préférence jusqu'à C<sub>4</sub>, linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH, NH<sub>2</sub>, OR, NHR, NRR', SR, SOR, SO<sub>2</sub>R, COOH, CONH<sub>2</sub>, CONRR', PO(OH)<sub>2</sub>, SH, SO<sub>3</sub>X, un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus, et leurs sels physiologiquement acceptables.

25 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés par le fait que les sels physiologiquement acceptables sont des sels d'acides choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les tartrates, les lactates ou les acétates, ou des sels de bases choisies parmi la soude, la potasse, l'ammoniaque, les amines et alcanolamines.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés par le fait que  $R_1$  est un radical alkyle en  $C_1$ - $C_3$  linéaire, substitué par un groupe  $SO_3H$ ,  $COOH$ ,  $CONH_2$ , méthoxy, 2-hydroxyéthoxy, 2-hydroxyéthylamino, mono- ou diméthylamino, pyrrolidin-1-yle -3-ol, imidazolidin-1-yle, pipérazin-1-yle, pipérazin-1-yl-éthanol, tétrahydrofuran-2-yle ou tétrahydropyran-2-yle et  $R_2$  désigne H, méthyle, éthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-méthoxyéthyle, 2-aminoéthyle ou carboxyméthyle.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait qu'il est le 4,5-diamino-1-(2'-méthoxyéthyl)-pyrazole ou le 4-amino-1-(2'-méthoxyéthyl)-5-méthylaminopyrazole ou l'un de leurs sels d'acides physiologiquement acceptables.

5. Composition pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un milieu approprié pour la teinture, au moins comme base d'oxydation un 4,5-diaminopyrazole de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

$R_1$  désigne un radical alkyle en  $C_1$ - $C_6$  ou alcényle en  $C_2$ - $C_6$ , de préférence jusqu'à  $C_4$ , linéaire ou ramifié, portant au moins un substituant choisi parmi OR, NHR, NRR', SR, SOR,  $SO_2R$ ,  $COOH$ ,  $CONH_2$ , CONRR',  $PO(OH)_2$ , SH,  $SO_3X$ , un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I,

X désigne H, Na, K ou  $NH_4$ ,

R et R', identiques ou différents, désignent un radical alkyle en  $C_1$ - $C_6$  ou alcényle en  $C_2$ - $C_6$ , de préférence jusqu'à  $C_4$ , linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH,  $NH_2$ , OR, NHR, NRR', SR, SOR,  $SO_2R$ ,  $COOH$ ,  $CONH_2$ , CONRR',  $PO(OH)_2$ , SH,  $SO_3X$ , un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus,

- $R_2$  désigne H, ou un radical alkyle en  $C_1-C_6$  ou alcényle en  $C_2-C_6$ , de préférence jusqu'à  $C_4$ , linéaire ou ramifié, non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes fonctionnels choisis parmi OH,  $NH_2$ , OR, NHR,  $NRR'$ , SR, SOR,  $SO_2R$ , COOH,  $CONH_2$ ,  $CONRR'$ ,  $PO(OH)_2$ , SH,  $SO_3X$ , un hétérocycle non cationique, Cl, Br ou I, X, R et R' ayant les définitions indiquées ci-dessus,
- 5 ou l'un de ses sels d'addition avec un acide ou avec une base physiologiquement acceptable.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,001 à 10% en poids d'au moins un diaminopyrazole de
- 10 formule (I) ou de ses sels.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,05 à 6% en poids, et de préférence 0,1 à 3% en poids, d'au moins un diaminopyrazole de formule (I) ou de ses sels.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7,
- 15 caractérisée par le fait que le milieu approprié pour la teinture (ou support) est constitué par de l'eau ou par un mélange d'eau et d'au moins un solvant organique choisi parmi les alcanols inférieurs en  $C_1-C_4$ , les polyols et éthers de polyols, les alcools aromatiques, les produits analogues et leurs mélanges.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8,
- 20 caractérisée par le fait qu'elle présente un pH compris entre 3 et 12.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une base d'oxydation additionnelle choisie parmi les paraphénylènediamines, les bis-phénylalkylènediamines, les para-aminophénols, les ortho-aminophénols, des
- 25 bases hétérocycliques différentes du diaminopyrazole de formule (I) et leurs sels d'addition avec un acide.
11. Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait que la ou les bases d'oxydation additionnelles représentent de 0,0005 à 12% en poids du poids total de la composition tinctoriale.
- 30 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un coupleur et/ou au moins un colorant direct.
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que le ou les coupleurs sont choisis parmi les métaphénylènediamines, les méta-

aminophénols, les métadiphénols, les dérivés mono- ou polyhydroxylés du naphthalène et les coupleurs hétérocycliques et leurs sels d'addition avec un acide.

5 14.Composition selon l'une quelconque des revendications 12 ou 13, caractérisée par le fait que le ou les coupleurs représentent de 0,0001 à 10% en poids du poids total de la composition tinctoriale.

10 15.Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 14, caractérisée par le fait que les sels d'addition avec un acide sont choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les tartrates, les lactates et les acétates et les sels d'addition avec une base sont choisis parmi ceux obtenus avec la soude, la potasse, l'ammoniaque ou les amines.

15 16.Procédé de teinture des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique sur ces fibres au moins une composition tinctoriale telle que définie à l'une quelconque des revendications 5 à 16, pendant un temps suffisant pour développer la coloration désirée, soit à l'air, soit à l'aide d'un agent oxydant, éventuellement en présence de catalyseurs d'oxydation.

20 17.Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la coloration est révélée au seul contact de l'oxygène de l'air.

20 18.Procédé selon la revendication 16 caractérisée par le fait que l'on révèle la couleur à pH acide, neutre ou alcalin à l'aide d'un agent oxydant qui est ajouté juste au moment de l'emploi à la composition tinctoriale ou qui est présent dans une composition oxydante appliquée simultanément ou séquentiellement de façon séparée.

25 19.Procédé selon la revendication 16 ou 18, caractérisée par le fait que l'agent oxydant est choisis parmi le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'urée, les bromates de métaux alcalins, les persels tels que les perborates et persulfates.

30 20.Dispositif à plusieurs compartiments, ou "kit" de teinture à plusieurs compartiments, dont un premier compartiment renferme une composition tinctoriale telle que définie à l'une quelconque des revendications 5 à 15 et un second compartiment renferme une composition oxydante.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 01/03778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D231/38 A61K7/13 C07D403/06 C07D405/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 43367 A (OREAL ;LAGRANGE ALAIN (FR); TERRANOVA ERIC (FR)) 27 July 2000 (2000-07-27) page 3, line 8,9; claim 1	1-20
X	WO 96 34591 A (OREAL) 7 November 1996 (1996-11-07) claim 1	1-20
X	DE 200 13 156 U (WELLA) 23 November 2000 (2000-11-23) claim 1	1-20
A	WO 94 08970 A (WELLA AG ;NEUNHOEFFER HANS (DE); GERSTUNG STEFAN (DE); CLAUSEN THO) 28 April 1994 (1994-04-28) claims	1,5
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2002

Date of mailing of the international search report

15/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte      nal Application No  
PCT/FR 01/03778

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DE 42 34 885 A (WELLA AG) 21 April 1994 (1994-04-21) cited in the application claims</p> <p>-----</p>	1,5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03778

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0043367	A	27-07-2000	FR 2788521 A1	21-07-2000
			AU 3054400 A	07-08-2000
			BR 0008896 A	15-01-2002
			CZ 20012399 A3	16-01-2002
			EP 1147090 A1	24-10-2001
			WO 0043367 A1	27-07-2000
WO 9634591	A	07-11-1996	FR 2733749 A1	08-11-1996
			AT 156998 T	15-09-1997
			BR 9608393 A	04-05-1999
			CA 2217333 A1	07-11-1996
			DE 69600054 D1	25-09-1997
			DE 69600054 T2	15-01-1998
			EP 0740931 A1	06-11-1996
			ES 2109111 T3	01-01-1998
			WO 9634591 A1	07-11-1996
			JP 2000186226 A	04-07-2000
			JP 3128245 B2	29-01-2001
			JP 10506672 T	30-06-1998
			PL 323132 A1	16-03-1998
			US 6338741 B1	15-01-2002
			US 6099592 A	08-08-2000
DE 20013156	U	19-10-2000	DE 20013156 U1	19-10-2000
WO 9408970	A	28-04-1994	DE 4234887 A1	21-04-1994
			BR 9305676 A	20-12-1994
			WO 9408970 A1	28-04-1994
			EP 0618903 A1	12-10-1994
			ES 2061428 T1	16-12-1994
			JP 7502541 T	16-03-1995
			US 5534267 A	09-07-1996
DE 4234885	A	21-04-1994	DE 4234885 A1	21-04-1994
			BR 9305675 A	20-12-1994
			WO 9408969 A1	28-04-1994
			EP 0618902 A1	12-10-1994
			ES 2060574 T1	01-12-1994
			JP 7502542 T	16-03-1995
			US 5663366 A	02-09-1997

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No  
PCT/FR 01/03778

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D231/38 A61K7/13 C07D403/06 C07D405/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 43367 A (OREAL ;LAGRANGE ALAIN (FR); TERRANOVA ERIC (FR)) 27 juillet 2000 (2000-07-27) page 3, ligne 8,9; revendication 1	1-20
X	WO 96 34591 A (OREAL) 7 novembre 1996 (1996-11-07) revendication 1	1-20
X	DE 200 13 156 U (WELLA) 23 novembre 2000 (2000-11-23) revendication 1	1-20
A	WO 94 08970 A (WELLA AG ;NEUNHOEFFER HANS (DE); GERSTUNG STEFAN (DE); CLAUSEN THO) 28 avril 1994 (1994-04-28) revendications	1,5

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 février 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/03/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

De Jong, B

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No  
PCT/FR 01/03778

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 42 34 885 A (WELLA AG) 21 avril 1994 (1994-04-21) cité dans la demande revendications -----	1,5

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No  
PCT/FR 01/03778

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0043367	A	27-07-2000	FR 2788521 A1 AU 3054400 A BR 0008896 A CZ 20012399 A3 EP 1147090 A1 WO 0043367 A1	21-07-2000 07-08-2000 15-01-2002 16-01-2002 24-10-2001 27-07-2000
WO 9634591	A	07-11-1996	FR 2733749 A1 AT 156998 T BR 9608393 A CA 2217333 A1 DE 69600054 D1 DE 69600054 T2 EP 0740931 A1 ES 2109111 T3 WO 9634591 A1 JP 2000186226 A JP 3128245 B2 JP 10506672 T PL 323132 A1 US 6338741 B1 US 6099592 A	08-11-1996 15-09-1997 04-05-1999 07-11-1996 25-09-1997 15-01-1998 06-11-1996 01-01-1998 07-11-1996 04-07-2000 29-01-2001 30-06-1998 16-03-1998 15-01-2002 08-08-2000
DE 20013156	U	19-10-2000	DE 20013156 U1	19-10-2000
WO 9408970	A	28-04-1994	DE 4234887 A1 BR 9305676 A WO 9408970 A1 EP 0618903 A1 ES 2061428 T1 JP 7502541 T US 5534267 A	21-04-1994 20-12-1994 28-04-1994 12-10-1994 16-12-1994 16-03-1995 09-07-1996
DE 4234885	A	21-04-1994	DE 4234885 A1 BR 9305675 A WO 9408969 A1 EP 0618902 A1 ES 2060574 T1 JP 7502542 T US 5663366 A	21-04-1994 20-12-1994 28-04-1994 12-10-1994 01-12-1994 16-03-1995 02-09-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**